

**Topohistochemische Untersuchungen
über die fibrinolytische Aktivität (f.A.) im Endometrium**

von
Ulrich Euler
aus Herne

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546221_0058

Aus der Frauenklinik mit Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

Topohistochemische Untersuchungen über die
fibrinolytische Aktivität (f. A.) im Endometrium

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Ulrich Euler

aus Herne

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. A. Kröncke
Referent: Professor Dr. K. Fuhrmann
Korreferent: Professor Dr. K. G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 12. November 1968

EINLEITUNG

Schon früh erregte die Tatsache Aufmerksamkeit, daß das Menstrualblut im Gegensatz zum übrigen Blut nicht gerinnt und daß die normale Regelblutung mehrere Tage dauert, ohne daß nach kurzer Zeit eine Hämostase eintritt. Als Ursache dieser Erscheinung vermutete schon 1914 WHITEHOUSE (28) ein spezifisches, fibrinolytisches Enzym in der Uterusschleimhaut.

In den folgenden Jahren wurden weitere Beobachtungen gemacht, die diese Theorie unterstützten. Nach 1947 erschienen dann genauere biochemische und histochemische Untersuchungen.

Es zeigte sich, daß der Uterus unter allen Organen die stärkste fibrinolytische Aktivität aufweist (2, 3, 6). So war es nicht verwunderlich, daß die f. A. des Endometrium besonderes Interesse fand.

Die bisherigen biochemischen Untersuchungsergebnisse stimmen darin überein, daß die fibrinolytische Aktivität der Uterusschleimhaut im Verlauf des Zyklus zunimmt. Die Angaben über den Grad der f. A. in den einzelnen Phasen sind unterschiedlich. Es

wird immer wieder betont, daß die Deutung der Untersuchungsergebnisse wegen der Komplexität des fibrinolytischen Mechanismus sehr schwierig ist.

Weitere Aufschlüsse erhoffte man von Untersuchungen, bei denen die Lokalisation der f. A. im Gewebe bestimmt werden kann. Da bisher darüber relativ wenig veröffentlicht wurde, sollten in eigenen Versuchen die vorhandenen Ergebnisse nachgeprüft werden. Außerdem sollte versucht werden, durch Untersuchung möglichst verschiedener Gewebeproben und Anwendung veränderter Methodik neue Ergebnisse zu erzielen.

LITERATURÜBERSICHT

Erste biochemische Untersuchungen über fibrinolytische Vorgänge im Uterus stammten von WILTHEOUSE (28). Dieser hatte festgestellt, daß bei Zusammengabe von Endometriumteilen und Blut dieses zwar gerinnt, es dann aber wieder zu einer Auflösung kommt. 1924 fand KROSS (16), daß Blutgerinnsel durch Hämato-
kolposflüssigkeit aufgelöst werden. HUGGINS, VAIL und DAVIS (15) berichteten 1943 über die Verflüssigung von Blutkoagula durch Endometriumhomogenate. 1948 gelang GREENBERG (13) das gleiche mit gefiltertem und gefriergetrocknetem Überstand von zer-
kleinertem, zentrifugiertem Uterus.

Fibrinplatten zur Feststellung von Fibrinolyse im Endometrium verwendete erstmals 1929 CAPPIER (11). Er brachte Endometriumstückchen auf Fibrinplatten und konnte auf Grund der Lysezone grob orientierende Angaben über ihre f. A. machen. Besonders interessierten ihn die Vorgänge bei der Minidation, die er mit gesteigerter Fibrinolyse des Nies in Zusammenhang brachte. Exakte Untersuchungen über die f. A. wurden erst mit der von ASTRUP und PERMIN (9) entwickelten Fibrinplattenmethode möglich.

Quantitative Bestimmungen der f. A. des Endometri-
um erfolgten erstmals 1951 durch PAGE, GLENDING und
PARKINSON (22). Sie stellten im Tierversuch fest,
daß die f. A. im Kaninchenuterus durch Östrogenga-
ben gesteigert wird. Da das zur Herstellung der Fi-
brinplatten verwendete Fibrinogen Plasminogen ent-
hält (1, 12), wurde in erster Linie der Gehalt an
Plasminogenaktivatoren bestimmt. 1952 gab LASSEN (19)
ein Verfahren an, mit dem die Fibrinplatten plasm-
inogenfrei gemacht werden können, ohne daß das Fibrin
dabei zerstört wird. Am menschlichen Endometrium wur-
den mit solchen Platten erst in den letzten Jahren
quantitative Untersuchungen vorgenommen, so von
ALBRECHTSEN (2), FUHRMANN (12) und SCHMIDT-MATTHIE-
SEN (24). Recht übereinstimmend wurde festgestellt,
daß im Endometrium eine hohe fibrinolytische Akti-
vität besteht, die vor der Menstruation zunimmt.

ASTRUP und STAGE (10) veröffentlichten 1952 eine
Methode zur Reindarstellung von geweblichen Plasm-
inogenaktivatoren durch Extraktion mit KSCN. 1961 un-
tersuchten KULLANDER und KÄLLÉN (17) die f. A. des
menschlichen Endometrium an Gewebekulturen. ALI und
LACK (4) fanden 1965 bei Untersuchungen an Lebern

und Nieren von Ratten und Mäusen, daß sich das Aktivatorsystem hauptsächlich in den Lyosomen befindet.

Die ursprüngliche Fibrinplattenmethode wurde 1959 von TODD (26) für den histologischen Gebrauch abgewandelt, um die Lokalisation der Plasminogenaktivatoren im Gewebe darzustellen. Neuere topohistochemische Untersuchungen sind bisher nur vereinzelt durchgeführt worden, so von TODD (27) und von LUGINBUHL und PICOFF (20). Dabei zeigte sich, daß zwei Arten von f. A. zu unterscheiden sind. Im oberflächlichen Stroma findet sich eine zyklusabhängige, diffuse Fibrinolyse, während in den tiefen Schichten und in der Basalis eine konstante, herdförmige f. A. besteht, die an die Umgebung von Gefäßen gebunden ist.

MATERIAL UND METHODIK

Zur Darstellung der fibrinolytischen Aktivität von Endometrien im histologischen Schnitt muß die Fibrinolyse sichtbar gemacht werden. Im Prinzip wird aus Fibrinogen und Thrombin auf Objektträgern ein Fibrinfilmm hergestellt, auf den unfixierte Endometriumschnitte gelegt werden. Nach Inkubation in einer feuchten Kammer erfolgt Fixierung und Färbung des Präparates. Die fibrinolytische Aktivität wird durch Lösungszonen im Fibrinfilmm sichtbar.

1. Herstellung des Fibrinfilmmes

Fibrinogen: aus 60 mg 'Fibrinogen vom Rind Behringwerke' wurde mit 0,9 %iger NaCl-Lösung und Veronalpuffer (pH 7,6-7,8) im Verhältnis 2:1 eine Lösung mit 10 mg Fibrinogen pro ml hergestellt.

Thrombin: aus 'Test-Thrombin Behringwerke' wurde mit destilliertem Wasser und 'Streptothénat' eine Lösung hergestellt, die pro ml 25 NIH-Einheiten Thrombin und 200 Einheiten Streptomycin enthielt.

2. Materialgewinnung

Zu den Untersuchungen wurden Endometrien mit einem Teil Myometrium aus insgesamt 56 extirpierten Uteri aus dem Klinikmaterial verwendet. Die Gewebstücke wurden gleich nach der Operation entnommen und bis zur Bearbeitung bei -20°C aufbewahrt. Die Herstellung der Schnitte erfolgte 2 bis 11 Stunden nach der Entnahme.

3. Histologische Untersuchungen

Gearbeitet wurde mit Modifikationen der von TODD (26) 1959 angegebenen Methode I. Außerdem wurden

einige Präparate ohne Inkubation, andere nach unterschiedlicher Inkubationszeit fixiert und gefärbt. Weiterhin wurden Schnitte verschiedener Dicke untersucht und von einigen Blöcken wurden nach 24 Stunden nochmals Präparate angefertigt. Von jedem Gewebstück wurden einige Schnellschnittpräparate hergestellt. Alle verwendeten Endometrien wurden in der Klinik routinemäßig histologisch untersucht.

4. Methodik

Es wurde mit drei verschiedenen Techniken gearbeitet:

I. Von den unfixierten Blöcken wurden mit einem Gefriermikrotom ohne Messertiefkühlung 0,025 mm dicke Schnitte hergestellt. Sie wurden in eisgekühlter physiologischer NaCl-Lösung aufgefangen. Aus dieser wurden sie nach spätestens 10 Minuten auf den Fibrinfilm aufgezo-gen. In einer feuchten Kammer wurden die Präparate bei 37° C 30 Minuten inkubiert.

Fixierung: 5 min in Formalindampf, anschließend eine halbe Stunde in 10 %igem Formalin. Färbung: saures Hämalaun nach Mayer, alkoholische Eosinlösung und Ziehl-Neelsens Karbolfuchsin. Zum Eindecken wurde Apathy-Sirup verwendet.

II. Mit dem Kryostaten (System Dittes-Duspiva) wurden 0,02 mm dicke Schnitte hergestellt, die sofort auf den Fibrinfilm gebracht wurden. Inkubation unter den gleichen Bedingungen. Fixierung: 15 min in Formalindampf, dann eine halbe Stunde in 5 %igem Formalin. Färbung: Hämatoxilin, Eosin und Ziehl-Neelsens Karbolfuchsin. Eindecken mit Apathy-Sirup.

III. Gleiche Schnittherstellung und Inkubation wie bei II. Fixierung: einige Stunden in Formalindampf. Färbung: Harris' Hämatoxilin, Nachbläuen in amonikalischem Alkohol, Mischung aus gleichen Teilen Eosin und Orange G. Anschließend Entwässerung und Eindecken mit Eukitt.

ERGEBNISSE

Mit der oben beschriebenen Methodik gelingt es, Stärke und Ort der fibrinolytischen Aktivität festzustellen (Abbildungen 1 - 7).

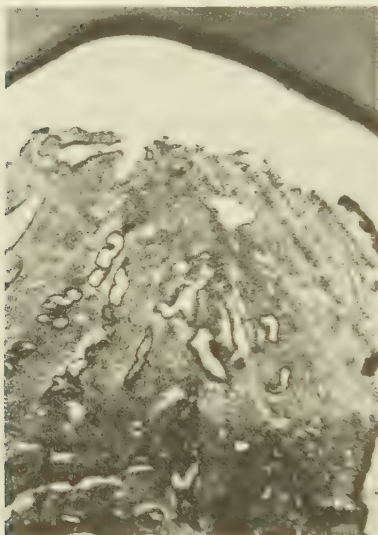


Abb. 1

Nr. 12 der Tabelle, Technik III

Seit einem Jahr Menstruation alle 2 bis 3 Monate, letzte Regel vor 6 Wochen.

Sehr starke Fibrinolyse, das Fibrin ist in der gesamten oberflächlichen Schleimhaut vollständig gelöst, randständige Lysiszone, in den Lumina der tiefen Drüsen noch Reste von Fibrin erkennbar.

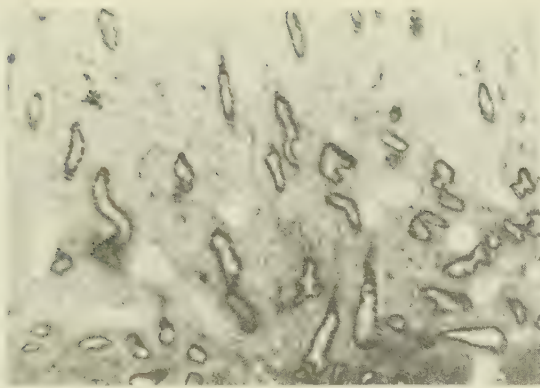


Abb. 2

Nr. 8 der Tabelle, Technik III

Endometrium unter Östrogeneinfluß, 13. Zyklustag.
Insgesamt deutliche f. A., in den tiefen Anteilen
der Schleimhaut deutlich sichtbare perivaskuläre
Fibrinolyse.

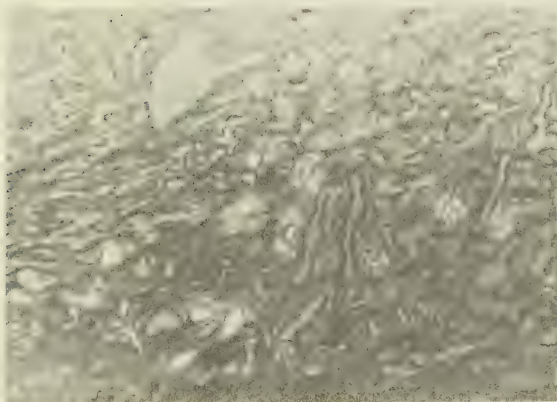


Abb. 3

Nr. 19 der Tabelle, Technik III

Endometrium nach Einsetzen der Gestagenwirkung, 20.
Zyklustag.

Im allgemeinen nur minimale f. A., deutlich erkenn-
bare perivaskuläre Fibrinolyse in den tiefen Schich-
ten

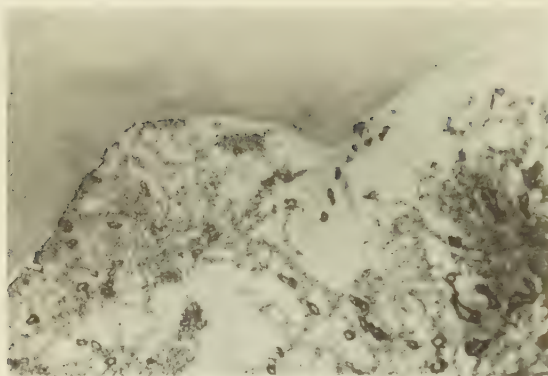


Abb. 4

Nr. 49 der Tabelle, Technik II

Endometrium unter Östrogeneinfluß, 10. Zyklustag,

Schnitt durch einen Korpuspolypen.

Starke Fibrinolyse, ein Teil des Gewebes ist beim Wässern herausgelöst worden, nahezu keine Fibrinolyse am Oberflächenepithel.

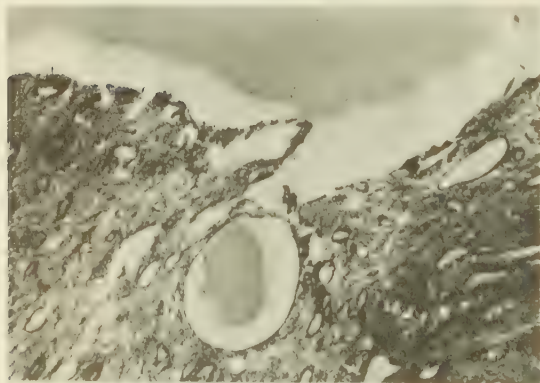


Abb. 5

Nr. 56 der Tabelle, Technik III

Niedriges Endometrium unter Östrogeneinfluß, letzte Regel vor 4 Jahren (Hormonzufuhr?).

Durch Übergreifen der starken Fibrinolyse im Stroma ist auch innerhalb der zystisch erweiterten Drüse der Fibrinfilz zum Teil aufgelöst.

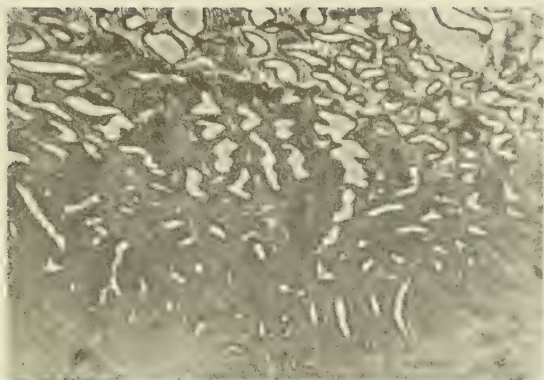


Abb. 6

Nr. 18 der Tabelle, Technik I

Sekretorisch umgewandeltes Endometrium, 19. Zyklus-
tag.

Fibrinolyse innerhalb der Drüsenlumina, am deut-
lichsten in den englumigen und denen der Basalis.

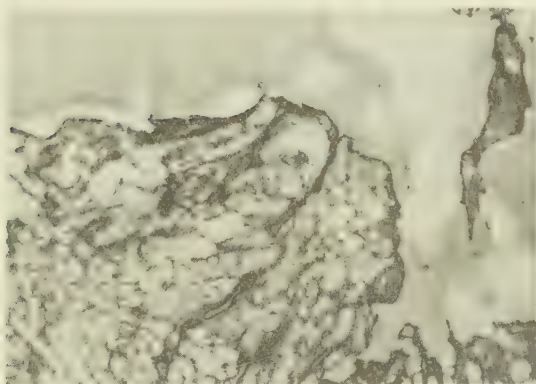


Abb. 7

Nr. 9 der Tabelle, Technik III

Endometrium unter Östrogenwirkung mit starkem Ödem.
Deutliche herd- oder fleckförmige Fibrinolyse.

Zur Untersuchung kamen insgesamt 56 Endometrien.

Histologisch handelte es sich um:

- 13 Endometrien unter Östrogeneinfluß
- 12 Endometrien unter Gestagenwirkung
- 3 Endometrien mit glandulär-zystischer Hyperplasie
- 13 atrophische Endometrien
- 3 Adenokarzinome
- 12 sonstige Endometrien

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind im einzelnen in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Da die Stärke der Lysis nicht exakt meßbar, sondern nur subjektiv beurteilbar war, wurde sie - in der Tabelle unter VIII. - wie folgt beschrieben (die Reihenfolge entspricht zunehmender Stärke):
minimale, geringe, mäßige, deutliche, starke und sehr starke fibrinolytische Aktivität.

In der Tabelle sind daneben die laufende Nummer (I.), die Hauptbuchnummer der klinischen Registrierung (II.), Name (III.) und Alter (IV.) der Patientin, die klinische (V.), die histologische Diagnose und anamnestische Angaben (VI.) sowie die Untersuchungsmethodik (VII.) aufgeführt.

I. Nr.	II. Name	III. Alter	IV. Hauptbuch- Nummer	V. klinische Diagnose	VI. histolog. Diagnose anamnest. Angaben	VII. Tech- nik	VII. Beurteilung der fibrino- lytischen Aktivität
-----------	-------------	---------------	-----------------------------	--------------------------	--	----------------------	---

A. Endometrien der Proliferationsphase

1.	M. G.	43 J.	b2451/67	Cervixmyom	Östrogenendometr. 7. Zyklustag	III	deutliche f. A.
2.	A. M.	30 J.	b771/68	chron. entzündl. Konglomerattumor beiderseits	Östrogenendometr. mit starkem Ödem 7. Zyklustag	III	mäßige fleckförmige f. A.
3.	E. S.	41 J.	b2522/67	Ga in situ	Östrogenendometr. 8. Zyklustag	III	deutliche f. A.
4.	E. P.	46 J.	a349/67	Uterus myomatosis	Östrogenendometr. 9. Zyklustag	II	deutliche f. A.
5.	A. B.	47 J.	b708/68	Descensus uteri et vaginae	Östrogenendometr. mit starkem Ödem 9. Zyklustag	III	mäßige fleckförmige f. A.

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
6.	A. S.	47 J.	a59/68	Uterus myomatosus	Östrogenendometr. mit einlg. zyst. erweitert. Drüsen	III	mäßige f. A.
					9. Zyklustag		
7.	M. K.	41 J.	b2200/67	Desc. uteri mit relativer Harn- inkontinenz	E. unter Östro- genwirkung	II	minimale f. A.
					10. Zyklustag		
8.	E. K.	40 J.	b894/68	Totalprolaps	Östrogenendometr.	III	deutliche f. A.
					13. Zyklustag		
9.	K. W.	40 J.	b604/68	Descens. vaginae et uteri	Endom. unter Östrogenwirkung	III	deutliche fleckför- mige f. A.
					starkes Ödem		
					14. Zyklustag		
10.	H. G.	42 J.	a306/67	Uterus myomatosus klimakt. Blutungs- störungen	E. unter Östro- genwirkung, einlg. zyst. erweitert. Drüsen	II	mäßige f. A.

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
11.	E. S.	47 J.	b2251/67	uterus myomatosis klimakter. Blutungs- störungen	Endometrium unter Östrogeneinfluß	II	mäßige f. A.
12.	M. B.	47 J.	b2492/67	Zust. nach zweimaliger Desc.-op. klimakt. Blutungsstörungen	E. unter Östrogen-einfluß, einige zyst. erw. Drüsen	III	sehr starke f. A.
13.	A. H.	50 J.	b2166/67	uterus myomatosis klimakt. Blutungsstörungen	Endometrium unter Östrogenwirkung	II	minimale f. A.
B. Endometrien der Sekretionsphase							
14.	A. W.	37 J.	a6/68	Verdacht auf Endometriose	E. mit beginnender Sekretion, starke Endometriose, 18. Tag	III	deutliche f. A.

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
15.	K. P.	38 J.	b916/68	Desc. uteri et vag. rel. Harninkontin.	sekretorisches E. 18. Zyklustag	III	mäßige f. A.
16.	M. W.	42 J.	(701)	Uterus myomatosis Endometriose	sekretor. ungew. Schleimhaut, 18. Zyklustag	I	deutliche f. A. im Stroma, mehr jedoch innerhalb der Drüsenlumina, die en- geren u. die der Basalis bevorzugt
17.	E. S.	42 J.	a310/67	Uterus myomatosis	Endom. unter Ge- stagenwirkung 19. Zyklustag	II	geringe f. A.
18.	E. P.	46 J.	(664)	Uterus myomatosis Leukoplakie der Portio, klimakt. Blutungsstörungen	sekretor. ungew. Schleimhaut, 19. Zyklustag	I	starke f. A. im Stroma und innerh. der Drüsen, bes. denen der Basalis

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
19.	M. K.	44 J.	b876/68	Desc. uteri et vag. relative Harnin- kontinenz	E. nach Einsetzen der Gestagenwirkg. 20. Zyklustag	III	minimale f. A.
20.	H. T.	44 J.	b2401/67	Ga in situ	prämenstruelles E. 21. Zyklustag	III	geringe f. A.
21.	M. L.	44 J.	a55/68	Sektosalpinx beiderseits	sekretor. Endom. ausgedehnte Endo- metriose, 22. Tag	III	mäßige f. A.
22.	H. G.	42 J.	b2346/67	Desc. vag. et uteri relative Harnink.	prämenstruelles E. 25. Zyklustag	II	mäßige f. A.
23.	M. F.	45 J.	b2317/67	Verdacht auf Ovarialtumor	drüsenarmes se- zernierendes E. 26. Zyklustag	II	geringe f. A.

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
24.	B. P.	42 J.	b713/68	Pap. IV, klimakter. Blutungsstörungen	sekretor. trans- form. E. mit star- kem Ödem, 39 Tage nach Abrasio	III deutliche fleckförmige f. A.	
25.	B. R.	53 J.	a52/68	Totalprolaps	geringe sekretor. Umwandlg. des E. Regel 3 Mon. aus- geblieben, Ödem	III mäßige fleckförmige f. A.	
C. atrophische Endometrien							
26.	M. S.	55 J.	a33/68	Desc. uteri et vag. relat. Harninkont.	atrophisches E.	III mäßige f. A.	
27.	M. M.	58 J.	a314/67	Totalprolaps	atrophisches E.	II minimale f. A.	
28.	S. B.	58 J.	b2350/67	Vorfall von Uterus und Blase	atrophisches E.	II minimale f. A.	

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VII.
29.	A. S.	59 J.	b2402/67	Totalprolaps	atrophisches E.	II	minimale f. A.
30.	M. P.	61 J.	b692/68	Desc. uteri et vag. relat. Harninkont.	atrophisches E.	III	deutliche f. A.
31.	M. S.	61 J.	b2174/67	Desc. vaginae et ut.	atrophisches E.	II	minimale f. A.
32.	L. D.	63 J.	a9/68	Desc. uteri et vag.	atrophisches E.	III	minimale f. A.
33.	L. V.	69 J.	b902/68	Desc. uteri mit absol. Harninkont.	atrophisches E.	III	minimale f. A.
34.	E. K.	71 J.	b904/68	Ga in situ	atrophisches E.	III	minimale f. A.
35.	I. K.	49 J.	(6668)	Dauerblutung, Uterus myomatosis	zystisch-atrophisches E.	I	starke f. A. im Bereich des Stroma, der englu- migen Drüsen und des Oberflächenepithels

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
36.	E. F.	53 J.	(643)	Blutung nach der Menopause, Ut. myom. Leukoplak. d. Port.	zystisch-atrophisches Endometr.	I	deutliche Fibrinolyse sowohl im Stroma als auch in den englumigen Drüsen
37.	A. P.	65 J.	a362/67	Desc. mit relativ. Harninkontinenz	zystisch-menopausales Endom.	II	mäßige f. A.
38.	M. V.	72 J.	b2308/67	Ovarialtumor	zystisch-menopausales Endom.	II	geringe f. A.
D. Endometrien mit glandulär-zystischer Hyperplasie							
39.	L. S.	45 J.	(704)	Uterus myomatosis Endometriose	glandulär-zyst. Hyperplasie 9. Zyklustag	I	mäßige f. A. Im Stroma u. den Drüsenlumina, deutliche Zunahme zu der Drüsen der Basalis hin

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
40.	G. F.	46 J.	(696)	Desc. vaginae Uterus myomatosus	Glandulär-zyst. Hyperplasie	I	starke f. A. im Stroma, innerhalb der Drüsenlu- mina, besonders denen der Basalis
41.	I. M.	40 J.	(654)	Uterus myomatosus Desc. uteri et vag.	starke Schleim- hauthyperplasie 10. Zyklustag	I	starke f. A. im Stroma, deutliche f. A. in den Drüsenlumina, besonders den englumigen u. denen der Basalis

E. Korpuskarzinome

42.	G. H.	57 J.	b657/68	Korpuskarzinom	gering infil- trierendes Adeno- karzinom	III	minimale f. A.
43.	A. K.	58 J.	b641/68	Korpuskarzinom	Adenokarzinom des Corpus uteri	III	geringe f. A.
44.	E. G.	58 J.	a15/68	Desc. uteri et vaginae	exophyt. wachsen- des Adenokarzinom	III	geringe f. A.

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
F. sonstige Endometrien							
45.	C. H.	57 J.	b2485/67	Korpuskarzinom	in karzinomfreien Abschnitten atrophisches Endom.	III	starke f. A. im den karzinomfreien Anteilen
46.	L. W.	46 J.	b893/68	Desc. uteri et vag. relat. Harninkont.	E. in unvollständ. Sekretion, druckatrophisches E. über submuc. Myom	III	minimale f. A. im druckatrophischen Endometr.
47.	M. M.	38 J.	b2265/67	CC I b	abgeblutetes E.	II	geringe f. A.
48.	I. E.	35 J.	a381/67	Ga in situ	3 Tage nach Abrasio funktionloses E. zum Teil noch E. unter Östrogenwirkung	III	sehr starke f. A.

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
49.	E. S.	42 J.	b2204/67	Desc. vaginae mit relat. Harninkont.	E. unter Östrogenwirkung, 10. Tag Korpuspolyp	II	starke f. A. im Schnitt durch den Korpuspolypen
50.	M. S.	31 J.	b2503/67	Desc. uteri et vag. relative Harninkontinenz	Schnitt aus dem Isthmus mit Korpus- und Cervixdrüsen	III	minimale f. A., im Bereich der Drüsen vom Korpusstyp etwas stärker
51.	L. K.	51 J.	a42/68	Desc. vaginae bei Uterus myomatosis	funktionsloses E. starkes Ödem, Regel seit 2 Mon. ausgebl.	III	deutliche fleckförmige f. A.
52.	M. B.	60 J.	b2387/67	Korpuskarzinom	Adenokarzinom, funktionsloses E. aus Tubenecke	III	mäßige f. A. im funktionslosen Endometrium
53.	A. R.	46 J.	b2382/67	Desc. mit relativer Harninkont.	reines Östrogenendometrium, 14. Tag Estirona starkes Ödem	II	starke fleckförmige f. A.

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
54.	R. B.	43 J.	b606/68	Dauerblutung bei uterus myomatosis trotz Primostiston Behandlung	unterschiedlich hohes Endom., in einigen Abschnit- ten Östrogenwirkg.	III	mäßige f. A.
55.	I. S	40 J.	a351/67	uterus myomatosis Blutungsstörungen seit 1 Jahr Ovu- lationshemmer	ganz niedriges E.	II	geringe f. A.
56.	L. S.	52 J.	b2463/67	seit 23 Jahren relative Harn- inkontinenz	niedriges E. unter Östrogenwirkung, einige zyst. erw. Drüsen, I P vor 4 Jahren Hormonzufuhr ?	III	starke f. A.

Bei den Untersuchungen zeigte sich, daß in allen Endometriën eine f. A. nachweisbar war. Im Myometri-um war die Aktivität gewöhnlich größer als in der Schleimhaut. Bei unterschiedlicher Inkubationsdauer konnte eine deutliche Verstärkung der Fibrinolyse mit zunehmender Bebrütungszeit beobachtet werden. Keine Unterschiede in der f. A. zeigten 10 und 20 µ dicke Schnitte des selben Blockes und Schnitte, die 24 Stunden später hergestellt wurden (Aufbewahrung bei -20°C). Es bestand keine erkennbare Abhängigkeit der f. A. vom Blutbild oder von den Elektrolytwerten. Von den angewandten Modifikationen war Methode III am geeignetsten zur Darstellung der f. A. im histologischen Schnitt.

Am Endometrium zeigte sich im einzelnen in fast allen Schnitten eine diffuse, von der Oberfläche zur Tiefe abnehmende f. A.. In den unteren Schichten fand sich nur fleck- oder herdförmige f. A., die auf eine Abhängigkeit von den gefäßführenden Bezirken hindeutete. Ausnahmen von dieser Verteilung der f. A. bildeten einmal die Präparate, die mit der Technik I hergestellt waren. Sie zeigten eine Fibrinolyse, die von der Oberfläche zur Basalis hin zunahm. Sie war auch in den Drüsenlumina sehr ausgeprägt, was bei den übrigen Präparaten nicht so

war. Zum anderen zeigten die Fälle mit einem starken Schleimhautödem auch im oberflächlichen Stroma keine diffuse, sondern eine fleckförmige Fibrinolyse, dort aber ohne jede Beziehung zu Gefäßen.

Starke Fibrinolyse war in den Schnitten eines Korpuspolyphen zu sehen (Abb. 4). Der Eindruck einer verstärkten f. A. bestand auch bei der glandulär - zystischen Schleimhauthyperplasie. Für eine exakte Aussage liegt allerdings zu wenig Material vor.

Deutlich verringert war die f. A. in atrophischen Endometrien und bei Adenokarzinomen. In dem einen untersuchten Fall, bei dem das Gewebe aus dem Isthmus stammte, wurde nur minimale f. A. beobachtet, doch war erkennbar, daß der Fibrinfilz im Bereich der Drüsen vom Korpustyp stärker gelöst war als bei den Cervixdrüsen. Wider Erwarten ließ sich ein Unterschied in der fibrinolytischen Aktivität zwischen Endometrien der Proliferations- und der Sekretionsphase nicht sicher nachweisen.

DISKUSSION

Die angewandte Methode hat gegenüber dem Arbeiten mit Gewebshomogenaten den Vorteil, Beziehungen zwischen fibrinolytischer Aktivität und den histologischen Strukturen herzustellen. Sie weist aber auch einige Nachteile auf. Vor allem ist man auf die subjektive Beurteilung der Lysisstärke angewiesen. Eine genaue Messung ist nicht durchführbar, da es abgesehen von möglichen Unterschieden im Plasminogengehalt der einzelnen Chargen (24) nicht gelingt, jeden Fibrinfilm gleich dick herzustellen und alle Präparate völlig gleichmäßig zu färben. Daher ist es notwendig, die Auswertung der einzelnen Schnitte mit großer Sorgfalt und unter kritischer Würdigung aller Einzelfaktoren vorzunehmen. Bei solchem Vorgehen und vor allem bei einiger Übung sind aber durchaus verwertbare Aussagen über Lokalisation und Stärke der f. A. möglich.

Wie erwartet zeigte sich in allen Präparaten eine fibrinolytische Aktivität. Bei anderen Untersuchern fehlten Zeichen einer Fibrinolyse nur dann, wenn unter bestimmten Bedingungen mit plasminogenfreien LASSSEN-Platten gearbeitet wurde. Die Tatsache, daß das Myometrium stärker fibrinolytisch aktiv ist als die Schleimhaut, wird auch von LUGIMBUHL und PICOFF (20) ausdrücklich betont. Ebenso stimmt die beobachtete Abhängigkeit der Lysisstärke von der Inkubationsdauer mit den Ergebnissen anderer Untersucher (12, 20, 24, 26) überein. Im Gegensatz zu den Untersuchungen mit Endometriumhomogenaten, bei denen die Höhe der f. A. von der Menge des Gewebes abhängt, ergab sich bei der Verwendung 10 und 20 µm dicker Schnitte kein Unterschied in der f. A.. Dies kann wohl nur dadurch erklärt werden, daß es bei Gebrauch der Techniken II und III nicht zu einer völligen Zerstörung der Lyosomenhüllen kommt (21). Mit Technik I wurden diese Vergleiche nicht angestellt. Über die Stabilität fibrinolytisch aktiver Stoffe bei Tiefkühlung liegen in der angegebenen Literatur keine Mitteilungen vor. Es finden sich auch keine Angaben über

einen Einfluß des Blutbildes oder der Elektrolyte auf die f. A..

In den meisten Präparaten wurde die schon von anderen Autoren (20, 26, 27) beschriebene Art der Darstellung der f. A. gefunden. Die diffuse Aktivität im Stroma nimmt von der Oberfläche zur Tiefe hin ab. In den Drüsenlumina ist im allgemeinen keine Fibrinolyse zu sehen. In den tiefen Schichten der Funktionalis und in der Basalis findet sich fleckförmige f. A., die in Beziehung zu den Gefäßen steht (18, 20, 26, 27). SCHMIDT-MATTHIESEN (24) hingegen beobachtete keine eindeutige Bindung der f. A. an die Gefäße. Dafür fand er eine Abhängigkeit der Lokalisation und Stärke der f. A. von Menge und Verteilung der sauren Mucopolysaccharide, die jeweils in umgekehrtem Verhältnis zueinander standen. Eine Klärung der bestehenden Fragen könnte wohl dadurch herbeigeführt werden, daß man Serienschnitte, die sich mit dem Kryostaten mühelos herstellen lassen, abwechselnd histochemisch auf Menge und Lokalisation fibrinolytisch wirksamer Substanzen und saurer Mucopolysaccharide untersucht.

Bei den eigenen Untersuchungen fanden sich aber auch Abweichungen von dem beschriebenen Fibrinolyteschema. So zeigten die mit Technik I hergestellten Präparate deutliche Fibrinolyse innerhalb der Drüsenlumina, wobei die engen und die der Basalis bevorzugt waren. Im Stroma nahm die f. A. von der Oberfläche zur Tiefe nicht ab, sondern zu (Abb. 6). Die Ursachen dafür müssen in der Herstellungsart der Präparate liegen. Im Unterschied zu der von TODD (26) angegebenen Technik wurde nicht mit Messertiefkühlung gearbeitet, so daß der gewonnene Schnitt nicht direkt auf den Fibrinfilm gebracht werden konnte. Er wurde in eisgekühlter physiologischer NaCl-Lösung aufgefangen und nach spätestens 10 Minuten auf den Fibrinfilm aufgezogen.

Vielleicht ist es möglich, die aufgetretenen Erscheinungen folgendermaßen zu erklären: Die unterschiedliche Stärke der f. A. zwischen oberflächlichen und tiefen Schichten könnte dadurch entstanden sein, daß ein Teil der wirksamen Stoffe aus den lockeren oberflächlichen Schichten schneller herausgelöst worden ist als aus den unteren zellreichen. Daß in den Präparaten trotz-

dem deutliche bis starke f. A. zur Darstellung kam, ist wohl durch eine weitergehende Freisetzung lysosomaler Wirkstoffe bei dieser Technik erklärbar (21). Bei den später angewandten Methoden ist, wie oben angegeben, keine völlige Zerstörung der Lysosomenhüllen eingetreten.

Das ist natürlich nur ein Versuch einer Erklärung.

Ob sich dies tatsächlich so verhält, müßte durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Auch bei den Endometrien, die ein starkes Schleimhautödem aufwiesen, fand sich eine abweichende Darstellung der f. A..In sieben Fällen bestand ein solches Ödem.Histologisch handelte es sich um folgende Bilder: je zweimal proliferierendes, sezernierendes und funktionsloses Endometrium, einmal um ein Östrogenendometrium bei Estirone - Medikation.Bei diesen unterschiedlichen Schleimhäuten zeigte sich jedoch immer statt der diffusen Fibrinolyse im oberflächlichen Stroma eine herd- oder fleckförmige f. A.

(Abb. 7).

Auch für dieses zweite in der angegebenen Literatur nicht beschriebene Phänomen sei der Versuch einer Erklärung gemacht.Diese Erscheinung könnte dadurch

zustande gekommen sein, daß mit dem ins Endometrium ausgetretenen Plasma die plasmatischen Inhibitoren (12, 24) zur Wirkung kamen. SCHMIDT-MATTHIESEN (24) stellte bei seinen Untersuchungen fest, daß sich bei Endometriumhomogenaten die plasmatischen Fibrinolyse inhibatoren durchsetzten, wenn die Relation Plasma / Gewebsanteile den Wert von 20:1 bis 30:1 überstieg. Auch wenn dieses Verhältnis in den histologischen Schnitten nicht erreicht würde, wäre eine Hemmung der f. A. durch plasmatische Stoffe möglich, da es bei dieser Methodik ja nicht zu einer so weitgehenden Freisetzung der lysosomalen Enzyme kommt, wie das bei den Homogenaten der Fall ist.

Genauere Ergebnisse über die f. A. atrophischer Endometrien sind in der angeführten Literatur nicht vorhanden. Bei den eigenen Untersuchungen zeigten von den 13 normalen atrophischen Schleimhäuten 6 nur minimale f. A.. Es fanden sich aber auch Fälle mit deutlicher und starker Aktivität. Es ist also wohl anzunehmen, daß alle atrophischen Endometrien, wenn auch meist gering, fibrinolytisch aktiv sind.

SCHMIDT-MATTHIESEN (24) fand hohe f. A. bei zwei Korpuspolypen von Patientinnen, die 62 beziehungs-

weise 73 Jahre alt waren. Auch der eine hier untersuchte Korpuspolyp zeigte starke f. A.. Der Eindruck einer verstärkten Aktivität bei Endometrien mit glandulär-zystischer Hyperplasie steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von FUHRMANN (12). Auch über geringe f. A. in Korpuskarzinomen wird von anderen Autoren berichtet (12, 24). Die minimale Fibrinolyse in dem Gewebe aus dem Isthmus stand zu erwarten, da die Schleimhaut dort an den zyklischen Veränderungen nicht teilnimmt und im allgemeinen als funktionslos anzusehen ist (23).

Bei den eigenen Untersuchungen konnte eine Zyklusabhängigkeit der f. A. nicht sicher nachgewiesen werden. Dies mag daran liegen, daß die Zusammensetzung der untersuchten Endometrien zu diesem Zweck denkbar ungeeignet war. Die operierten Patientinnen hatten ein Durchschnittsalter von etwa 48 Jahren. Die jüngste Patientin war 30, die älteste 72 Jahre alt. Das Gros mit über 50 % stellte die Altersgruppe der 40 bis 49jährigen. Nur etwa 10 % waren zwischen 30 und 39 Jahre alt. Bei den histologischen Bildern ergaben sich folgende Verhältnisse: als normal anzusehen waren 9 Östrogenendometrien (16 %), 10 Endometrien

unter Gestagenwirkung (18 %) und 13 atrophische Schleimhäute. In den restlichen 24 Fällen (43 %) handelte es sich um irreguläre Endometrien.

Aber auch in den Arbeiten anderer Autoren bestehen über die Art der Abhängigkeit der f. A. vom menstruellen Zyklus keine völlig übereinstimmenden Ergebnisse. So fanden ALBRECHTSEN (1), LUGINBUHL und PICOFF (20) und TODD (27) ein Maximum der f. A. zur Zeit der Menstruation. In der späten Proliferationsphase konnten LUGINBUHL und PICOFF (20), im Gegensatz zu den anderen Autoren, keine f. A. im oberflächlichen Stroma feststellen. SCHMIDT-MATTHIESSEN (24) kam bei seinen sehr umfangreichen Untersuchungen mit verschiedenen Methoden zu folgenden Ergebnissen: In der frühen und mittleren Proliferationsphase erfolgt ein langsamer Anstieg der f. A., der in der späten Proliferationsphase schneller wird. In der mittleren Sekretionsphase bestehen einheitlich hohe Werte, während sie prämenstruell stark streuen. Sie liegen zum Teil höher, teils niedriger als in der mittleren Sekretionsphase. KULLANDER und KÄLLEN (17) sahen keinen deutlichen quantitativen Unterschied zwischen Proliferations- und Sekretions-

phase. Bei FUHRMANN (12) zeigten die Homogenate aus der Sekretionsphase nahezu fünfmal so große f. A. wie die aus der Proliferationsphase.

Die Ursachen für die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse sind ohne Zweifel einmal in der Vielzahl der biochemischen Vorgänge zu suchen, die der Begriff der fibrinolytischen Aktivität umfaßt (14, 24), und zum anderen in der Tatsache, daß sich die Gesamtheit der in vivo ablaufenden Reaktionen im Versuch nicht nachahmen läßt.

Die Fibrinolyse selbst ist kein spezifischer Prozess, das heißt, Fibrin wird nicht nur durch Plasmin gelöst, welches durch Einwirkung eines Aktivators, der zuerst als Proaktivator vorliegt, aus Plasminogen entsteht. Auch andere proteolytische Fermente sind in der Lage, Fibrin aufzulösen. Außerdem sind als Aktivatoren verschiedene Stoffe anzunehmen, denn die mit KSCN isolierten Aktivatoren sind nahezu völlig wasserunlöslich (7), während die mit NaCl-Lösung hergestellten Extrakte genau so starke Wirksamkeit zeigen (24). Ferner wirken sich auf diese Vorgänge nicht nur plasmatische sondern auch zelluläre Inhibitoren aus (12, 24). Die Freisetzung der

vielen in den Mechanismus eingreifenden zellulären Stoffe ist wiederum abhängig von Änderungen im Gewebs- und Zellstoffwechsel mit ihren zahlreichen möglichen Ursachen (23) und von histolytischen Vorgängen.

Die Untersuchungsergebnisse werden aber auch von der angewandten Methodik beeinflusst. Da das zur Herstellung des Fibrins verwendete Rinderfibrinogen Plasminogen enthält (1), welches beim Menschen zwar im Blut, nicht aber im Endometrium vorhanden ist (1), wird bei der Arbeit mit normalen Fibrinplatten und der histochemischen Methode in erster Linie der Gehalt an Plasminogenaktivatoren bestimmt. Um den vollen Effekt wirksam werden zu lassen, muß aber das benutzte Fibrinogen ausreichende Mengen Plasminogen enthalten. Bei Verwendung der teildenaturierten IASSEN-Platten werden nur die direkt fibrinolytisch wirksamen Stoffe erfaßt, nicht aber die Plasminogenaktivatoren (8, 12, 24). Dies gilt allerdings nur, wenn mit völlig blutfreien Substraten gearbeitet wird. Die Frage, ob diese Platten eine verminderte Sensibilität aufweisen oder nicht, ist noch ungeklärt (12, 14, 24, 25).

Unabhängig von der Art des Fibrins bestehen aber auch Unterschiede bei der Verwendung von Gewebshomogenaten und unfixierten Gefrierschnitten. Bei Untersuchungen mit Homogenaten wird ein Großteil der potentiellen f. A. bestimmt, da die zellulären Proaktivatoren vollständig freigesetzt werden. Eine Darstellung der gesamten potentiellen f. A. bedürfte aber noch eines Zusatzes (z.B. Streptokinase) zur Überführung der Proaktivatoren in Aktivatoren. Außerdem ist bei derartigen Versuchen die Wirksamkeit der plasmatischen Inhibitoren bei den verwendeten Konzentrationen zu berücksichtigen. Auch die bei der Homogenisierung gebrauchten Medien haben Einfluß auf die Stärke der f. A.. SCHMIDT-MATTHIJSSEN benutzte bei der Homogenisierung der gleichen Gewebeproben einmal Triton-X-100, zum anderen NaCl-Lösung. Bei 28 Versuchen zeigten 16mal die Triton-X-100-Homogenate stärkere f. A. als die entsprechenden NaCl-Homogenate, 10mal annähernd gleiche und zweimal geringere f. A.. Bei unfixierten Gefrierschnitten fehlen solche störenden Einflüsse, doch müßte noch genauer geklärt werden, in welchem Ausmaß es bei ihnen zu einer Freisetzung der zellulären Wirkstoffe kommt.

Aus dem bisher Gesagten wird eines deutlich. Alle diese Methoden haben den prinzipiellen Nachteil, daß ein so komplexer und empfindlicher Vorgang wie der der Fibrinolyse mit vergleichsweise groben und undifferenzierten Techniken untersucht werden muß. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von unfixierten Gefrierschnitten besteht bei der Verwendung von Gewebshomogenaten aber der große methodische Vorteil, daß ein exaktes quantitatives Arbeiten möglich ist. So kann die Stärke der f. A. genau gemessen werden. Vor allem aber ist man dadurch in der Lage, jede gewünschte Versuchsbedingung reproduzierbar herzustellen. So ist es möglich, durch vergleichende und ausschließende Untersuchungen eine quantitative Erfassung einzelner Faktoren vorzunehmen.

Da man aus den eingangs schon erwähnten Gründen bei der hier angewandten Methode auf die subjektive Beurteilung der Fibrinolysestärke angewiesen ist, müssen die Angaben darüber kritisch betrachtet werden. Anders verhält es sich mit den Aussagen über die Lokalisation der fibrinolytischen Aktivität, da bei dieser Methode direkte Beziehungen zwischen der Fibrinolyse und den histologischen Strukturen aufge-

zeigt werden.

Ergebnisse, die irgendwelche klinische Bedeutung bei der Behandlung von Blutungsanomalien haben könnten, waren nicht zu erwarten. Dazu hätte der Einfluß von Stoffen, die in den Prozeß der Fibrinolyse eingreifen, untersucht werden müssen.

Versuche, die Befunde über die Lokalisation der f. A. mit dem Vorgang der normalen Menstruation in Beziehung zu bringen, hätten rein spekulativen Charakter, vor allem, da die perivaskuläre f. A. in den tiefen Schleimhautschichten von den hormonellen Veränderungen unabhängig zu sein scheint.

ZUSAMMENFASSUNG

Die fibrinolytische Aktivität (f. A.) von 56 Endometrien wurde mit Modifikationen einer von TODD (26) angegebenen Methode topohistochemisch untersucht. In allen Schleimhäuten war eine f. A. nachzuweisen. Die Stärke der f. A. zeigte Abhängigkeiten vom histologischen Bild. Es konnte eine diffuse oberflächliche und eine herdförmige f. A. in den tiefen Schleimhautschichten unterschieden werden. Der Nachweis der Zyklusabhängigkeit der f. A. war am vorliegenden Material nicht sicher möglich. Die Untersuchungsergebnisse stehen weitgehend in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, so von TODD (27) und LUGINBUHL und PICOFF (20). Zwei neue Beobachtungen wurden mitgeteilt, ein Versuch ihrer Deutung gemacht. Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse muß unter kritischer Berücksichtigung der Unsicherheiten der angewandten Methode erfolgen.

SCHRIFTTUM

1. ALBRECHTSEN, O.K.: The fibrinolytic activity of human endometrium.
Acta endocrin. 23 : 207 (1956)
2. ALBRECHTSEN, O.K.: The fibrinolytic activity of human tissues.
Brit. J. Haemat. 3 : 248 (1957)
3. ALBRECHTSEN, O.K.: The fibrinolytic activity of animal tissues.
Acta physiol. scand. 39 : 284 (1957)
4. ALI, S.Y.; LACK, C.H.: Studies on the tissue activator of plasminogen.
Biochem. J. 96 : 63 (1965)
5. ASTRUP, T.: The biological significance of fibrinolysis.
Lancet ii : 565 (1956)
6. ASTRUP, T.: Tissue activators of plasminogen.
Fed. proc. 25 : 42 (1966)
7. ASTRUP, T.; ALBRECHTSEN, O.K.: Estimation of the plasminogen activator and the trypsin inhibitor in animal and human tissues.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 9 : 233 (1957)
8. ASTRUP, T.; MÜLLERTZ, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity.
Arch. biochem. biophys. 40 : 346 (1952)
9. ASTRUP, T.; PERMIN, P.M.: Fibrinolysis in the animal organism.
Nature 159 : 681 (1947)

10. ASTRUP, T.; STAGE, A.: Isolation of a soluble fibrinolytic activator from animal tissue.
Nature 170 : 929 (1952)
11. CAFFIER, P.: Die proteolytische Fähigkeit von Ei und Eibett.
Zbl. Gynäk. 53 : 2410 (1929)
12. FUHRMANN, K.: Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität des Endometrium.
Zbl. Gynäk. 84 : 1457 (1962)
13. GREENBERG, E.: On noclottng component of postpartum blood.
Amer. J. Obstet. Gynec. 50 : 532 (1945)
14. HAKIM, A.A.; HUANG, S.C.: Mechanism of action of proteolytic enzymes in the plasminogen-plasmin system.
Clin. Res. 13 : 274 (1965)
15. HUGGINS, C.; VAIL, C.V.; DAVIS, M.E.: The fluidity of menstrual blood, a proteolytic effect.
Amer. J. Obstet. Gynec. 64 : 78 (1943)
16. KROSS, I.: Uterine secretion: A brief investigation of its nature in the human being.
Amer. J. Obstet. Gynec. 7 : 310 (1924)
17. KULLANDER, St.; KÄLLÉN, B.: The fibrinolytic activity of human endometrium, studied in tissue culture.
Acta obstet. gynec. Scand. 40 : 1 (1961)
18. KWAAN, H.C.; ALBRECHTSEN, O.K.: Histochemical study of fibrinolytic activity in the rat uterus in normal and hormonally induced estrus..
Amer. J. Obstet. Gynec. 95 : 468 (1966)

19. LASSEN, M.: Heat denaturation of plasminogen in the fibrin plate method.
Acta physiol. scand. 27 : 371 (1952)
20. LUGINBUHL, W.H.; PICOFF, R.G.: The localization and characteristics of endometrial fibrinolysis.
Amer. J. Obstet. Gynec. 95 : 462 (1966)
21. MERKNER, A.J.: Struktur und Funktion der Lyosomen.
Materia Medica Nordm. 1965 : 684
22. PAGE, E.W.; GLENDING, M.B.; PARKINSON, D.: Cyclic biochemical changes in the human endometrium.
Amer. J. Obstet. Gynec. 62 : 1100 (1951)
23. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Das normale menschliche Endometrium.
(Thieme, Stuttgart 1963)
24. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Die fibrinolytische Aktivität von Endometrium und Myometrium, Dezidua und Plazenta, Kollum- und Korpuskarzinomen.
Fortschr. Geb. Gynäk. Vol. 31
Bibliotheca Gynaecologica No. 44 (1967)
25. STAMM, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse.
(Karger, Basel/New York 1962)
26. TODD, A.S.: The histological localisation of fibrinolysin activator.
J. path. bact. 78 : 281 (1959)

27. TODD, A.S.: Localization of fibrinolytic activity in tissues.
Brit. med. Bull. 20 : 210 (1964)
28. WHITEHOUSE, H.B.: The physiologie and pathology of uterin haemorrhage.
Lancet 1 : 877 (1914)

Herrn Prof. Dr. Ober danke ich dafür, daß er
mir das Material zur Verfügung stellte und
die Erlaubnis gab, das histologische Labor
der Klinik zu benutzen.

Herrn Prof. Dr. Fuhrmann danke ich für die
Vergabe des Themas und für die Durchsicht
der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 27. Dezember 1941 wurde ich als zweites von drei Kindern des Facharztes Dr. med. Hellmut Euler und seiner Ehefrau Käthe, geborene Müller, in Herne geboren.

Nach vierjähriger Volksschulbildung besuchte ich neun Jahre lang das Pestalozzi-Gymnasium in Herne, wo ich am 16.2.1961 das Zeugnis der Reife erhielt.

Nach zwölfsemestrigem Medizinstudium in Kiel, Heidelberg und Erlangen legte ich am 27.7.1967 vor dem Ausschuss für die ärztliche Prüfung das medizinische Staatsexamen ab.

Alfred Euler



**BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÖLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5**